ITEM 45 (ex-43) : MALADIES GÉNÉTIQUES

TRISOMIE 21

Trisomie 21 = syndrome de Down : maladie génétique par aneuploïdie, due à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire
- Anomalie chromosomique la plus fréquente en France = **1/700 fœtus** et **1/2000 naissance** du fait du dépistage
- Le seul facteur de risque connu est l'**âge maternel** : risque = **1/1500** à 20 ans, **1/1000** à 30 ans, **1/350** à 35 ans, 1/100 à 40 ans, 1/30 à 45 ans
- Mécanisme principal : non-disjonction des chromosomes 21 lors d'une méiose, le plus souvent maternelle

Diagnostic anténatal

- Dépistage anténatal : systématiquement proposé au cours de la grossesse (attestation signée certifiant que l'information a été donnée), avec nécessité d'un consentement signé → dépiste 85% cas, avec **30%** de faux négatifs

Evaluation du risque fœtal de trisomie 21

Mesure de la clarté nucale	- Entre **11 SA** et **13 SA + 6 jours** (LCC entre **45** et **84 mm**) - Par un échographiste identifié au sein d'un réseau de périnatalité - Fiable si **score de Herman** ≥ 4/9
Marqueurs sériques maternels	- 1er trimestre (11 à 13+6 SA) : ↘ **PAPP-A**, ↗ **β-hCG libre** - 2e trimestre (14 à 17+6 SA) : **β-hCG**, **α-fœtoprotéine** ± **œstriol**
Calcul combiné du risque	= Selon l'âge maternel, la clarté nucale et les marqueurs sériques maternels (+ éléments correctifs : poids, tabac, origine, gémellité,…) - Seuil de positif : 1/250 - Risque entre **1/1000 et 1/51** : recherche de l'ADN libre circulant de la trisomie 21 (test ADNlcT21 = DPNI)), confirmée par un caryotype fœtal (test remboursé depuis janvier 2019) - Risque **≥ 1/50** : caryotype fœtal d'emblée (DPNI avant si souhait mère)

Echographie de suivi

- 1er trimestre (11 – fin 13 SA) : ↗ **clarté nucale ≥ 3,5 mm**, **hygroma colli** (ou **kystique**)
- 22 SA : - Signes associés non spécifiques : **RCIU**, **fémur court**
  - Malformations : **canal atrio-ventriculaire**, **atrésie duodénale**, **anomalie rénale**
  - Anomalie morphologique : **profil plat**, **hypoplasie des os propres du nez**, **extrémités trapues**…
- 32 SA : RCIU tardif

Caryotype fœtal

= Diagnostic anténatal de trisomie 21, après **consentement écrit de la mère** indispensable

Indication	- Remaniement chromosomique parental - Antécédent d'un fœtus ou d'un enfant porteur d'une anomalie chromosomique - Risque ≥ 1/50 d'emblée ou si DPNI positif - Dépistage séquentiel ou marqueurs sériques du 2nd trimestre avec risque ≥ 1/250 - Signes d'appel échographique
Biopsie tropho-blaste	= A partir de **11-12 SA** : risque de fausse couche iatrogène = **1%** - Résultat d'**examen direct** (cellules du cytotrophoblaste se divisant spontanément) en quelques jours, confirmé par un **caryotype** sur culture de l'axe mésenchymateux de la villosité (élimine une mosaïque confinée au placenta ou un faux négatif)
Amnio-centèse	= A partir de **15-16 SA** : risque de fausse couche iatrogène = **0,5%** - Résultat dans un délai variable selon le terme (culture plus difficile en fin de grossesse), généralement en 2-3 semaines ± **FISH** en cas d'urgence diagnostique (grossesse avancée)
Autres méthodes	- **Ponction de sang fœtal** : à partir de 18 SA, rarement réalisée (si dosage plasmatique fœtal)

Recours à l'IMG

- Après explication des enjeux et des moyens de prise en charge des enfants atteints
- Demande formulée par le couple, examinée par le **comité pluridisciplinaire d'un centre de diagnostic prénatal agréé (CPDPN),** avec attestation d'autorisation d'IMG signée par 2 médecins du CPDPN
→ **> 95%** des diagnostics anténataux de trisomie 21 conduisent à une IMG

Diagnostic néonatal

C

→ Aucun signe clinique n'est spécifique
→ Triade : Dysmorphie + Malformations + Retard psychomoteur

Syndrome dysmorphique

- **Microcéphalie** (- 2DS), avec **occiput plat**
- **Nuque courte large et plate** avec **excès de peau**
- **Faciès lunaire** : visage rond et plat
- **Petites oreilles rondes, mal ourlées, basses implantées**
- **Hypertélorisme**
- **Obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors** (aspect mongoloïde)
- **Epicanthus** (repli de la peau à l'angle interne de l'œil)
- **Taches de Brushfield** au niveau de l'iris
- **Hypoplasie des os propres du nez** (nez court), avec **ensellure nasale plate**
- **Petite bouche** (souvent ouverte), **lèvres épaisses, macroglossie, protrusion de langue**

			- **Mâchoire inférieure prognathe** - **Mains larges et trapues**, **doigts courts** et **hyperlaxes** avec **clinodactylie** (déviation latérale) **du 5e doigt par brachy-méso-phalangie** (phalange P2 courte), et **pli palmaire transverse unique** - **Pieds larges et courts**, avec **espacement exagéré des 2 premiers doigts** (signe de la sandale) - **Peau sèche** - **Retard statural (- 2DS)**
Diagnostic néonatal	C	Malformations associées	- Cardiaque (50%) : **canal atrioventriculaire** (50% des cardiopathies), **tétralogie de Fallot**, **CIV**, **CIA** - Digestive : **atrésie duodénale** (10%), **imperforation anale**, **maladie de Hirschsprung** (1%) - Oculaire : **cataracte congénitale** - Ostéoarticulaire : **anomalies du bassin**, **pied-bot**, **scoliose** - Néphro-urinaire : **hydronéphrose** - Malformation de l'**oreille moyenne et interne**
		Retard psychomoteur	- **Hypotonie néonatale marquée** : quasi-constante ++ - **Retard des acquisitions psychomotrices** (retard de langage ++) - **Déficit cognitif variable** (QI moyen : 45) - Sociabilité et affectivité globalement conservées - Autisme (3%) - Avec l'âge, les patients sont à risque de développer une démence de type Alzheimer avec une régression (> 50% des cas)
	PC	**Caryotype sanguin**	= Systématique (même en cas de clinique évidente), après **consentement écrit des parents** - **Trisomie 21 libre, complète et homogène** (95%) : . 47 chromosomes (47, XX, + 21 ou 47, XY, +21) . 3 chromosomes 21 séparés (libre) . Chromosome surnuméraire entier (complète) . Toutes les cellules sont concernées (homogène) - **Trisomie 21 libre en mosaïque** (2%) : cellules à 47 chromosomes (3 chromosomes 21) + cellules à 46 chromosomes (2 chromosomes 21) - **Trisomie 21 par translocation robertsonienne** (3%) ou **réciproque** (rare) : 46 chromosomes dont un recombinant → chromosome 21 surnuméraire transloqué sur un autre chromosome, avec translocation totale sur un chromosome acrocentrique (robertsonienne) ou partielle sur un chromosome non acrocentrique (réciproque) - Autres : **trisomie 21 associée à une aneuploïdie** (< 1%)
PEC	→ Prise en charge multidisciplinaire, avec surveillance clinique, biologique et morphologique à vie - **Annonce du diagnostic** - **Déficit cognitif** variable (généralement léger à modéré) : conditionne le pronostic social - **Malformations viscérales** et **complications** : conditionne le pronostic vital, notamment cardiaque		
	Evolution naturelle		- **Accentuation du retard psychomoteur** - **Modification de la dysmorphie faciale** - **Vieillissement précoce et rapide** - Apparition d'autres manifestations (neurologiques, psychiatriques…)
	Complication		- **Surcharge pondérale (30-50%)** - **Stérilité masculine** - **Apnée du sommeil** (> 50%, dépistage systématique à 4 ans par polysomnographie) - **Infection** (**déficit immunitaire humorale** et **cellulaire**), surtout **ORL** (60%) - **Hyperlaxité ligamentaire** : **scoliose, pieds plats**, **instabilité atlanto-axoïdienne** (2%, pas de dépistage radiologique) - Troubles osseux : ostéoporose (adulte) - Maladies auto-immunes : **hypothyroïdie / thyroïdite** (4-18%, dépistage annuel), **maladie cœliaque** (5%, dépistage clinique), **diabète de type 1 (1%) ou 2** (dépistage systémique à l'âge adulte) - Atteinte neurosensorielle : **surdité** (45-75%, dépistage annuel), **cataracte** (15%, examen annuel puis tous les 3 ans chez l'adulte), **strabisme & myopie** (60%) - Atteinte dentaire : **caries, maladie parodontale** (90%) - Néoplasie : **leucémie aiguë myéloblastique** (1%) - Troubles neuropsychiatriques : **épilepsie** (1-10%, syndrome des spasmes épileptiques infantiles), **autisme**, **maladie d'Alzheimer** (50%, > 40 ans) - Troubles biologiques : **Hyperleucocytose** du nourrisson (4-10%) - **Attention au risque de maltraitance chez un patient handicapé**
	Bilan post-natal systématique		- Au diagnostic : **NFS, TSH, T3/T4 + Échographie cardiaque et rénale** - 1ère année : **dépistage de surdité** - Tous les ans : **bilan thyroïdien** - Dès 4 ans : **polysomnographie** - Régulièrement **: examen ophtalmologique**
	Suivi		- Dépistage tous les 2 à 3 ans : **hypothyroïdie, diabète, maladie cœliaque, cataracte** - Dépistage systématique **: cancer du côlon, du sein et du col de l'utérus**

		- Vie sexuelle : **contraception à discuter**
	PEC psycho-sociale	- **Mesures sociales d'accompagnement du handicap** - **Accompagnement psychologique de l'entourage** : risque d'abandon, de surprotection (au détriment de la fratrie), de tension parentale, de déni du handicap à venir… - 3 à 6 mois : **rééducation psychomotrice** (CAMSP, SESSAD, libéral) - Dès 1 an : **rééducation orthophonique** - Dès l'entrée au CP : **suivi psychologique** - Scolarité adaptée : **milieu normal avec AESH, ULIS, IME** - Travail : **travailleur handicapé ou ESAT**
Conseil génétique	= Pour les couples à risque accru : - Couple ayant eu un fœtus ou un enfant atteint de trisomie 21 - Antécédent familial de trisomie 21 - **Diagnostic anténatal précoce** par caryotype fœtal systématiquement proposé - Risque pour une femme trisomique d'avoir un enfant trisomique : 1/3	
	Cas de la trisomie 21 libre	= Par non-disjonction méiotique accidentelle : caryotype parentale inutile - Risque de **1% pour le couple** : risque de **mosaïque germinale** (anomalie chromosomique dans une certaine proportion de gamètes) - Aucun surrisque pour les apparentés - Caryotype parental inutile
	Cas de la trisomie 21 par translocation	= Selon le **caryotype des 2 parents** : indispensable (50% de formes hérités) - Translocation robertsonienne : 50% hérités d'un parent à 45 chromosomes = translocation équilibrée robertsonienne avec chromosome acrocentrique (13, 14, 15, 21, 22) - Normal = **translocation *de novo*** : Risque de récurrence de 1% - Anormal = **translocation héritée** : - **Risque augmenté de récurrence** (10 à 100%) - Surtout si translocation chez la mère - Y compris **chez les apparentés** → indication de **caryotype**

SYNDROME DE L'X FRAGILE

Syndrome de l'X fragile = génopathie liée à l'X, due à une mutation instable dans le **gène FMR1**, entraînant une cassure du bras long du chromosome X au niveau du **site fragile FRAXA** (Xq27) lors de l'étude du caryotype
- Prévalence de **1/4000** chez les garçons, 1/5000 à 1/8000 chez les filles, 1,3% de femmes conductrices
- **2 à 3% des déficits intellectuels**, dont 20% des déficiences liées au sexe → **1ère cause** de déficit intellectuelle héréditaire **monogénique** et 2ème cause de DI après la trisomie 21
- **Pas de traitement curatif** : PeC pluridisciplinaire = **médicale** (neuropédiatre, pédopsy, généticien), **rééducative** (psychomot, orthophonie), **éducative**, **psychosociale**…

Génétique

= Génopathie liée à l'X, due à une **mutation instable du gène FMR1** (codant la protéine FMRP = plasticité synaptique)
- Expansion instable de la **répétition de triplets CGG**, pouvant augmenter au fil des générations : **prémutation** (entre 55 et 200 triplets CGG, **toxicité nucléaire** des ARNm) puis **mutation complète** (**≥ 200 triplets CGG**, absence de protéine) lors d'une méiose féminine
→ Aucune modification de l'expansion lors de la transmission d'une prémutation par le père
- En cas de mutation complète : **hyperméthylation du promoteur du gène FMR1**, avec abolition de son expression → absence de production de la **protéine FMRP** (chaperon d'ARNm, modulateur de traduction et transporteur)
- Mode de transmission inhabituel pour une maladie liée à l'X : existence d'hommes sains porteurs et transmetteurs, et de femmes atteintes en cas de mutation complète

Type	Nombre de répétition de triplets CGG	Risque génétique	Parent transmetteur	Signes cliniques	
				Homme	Femme
Normal	Entre 6 et 44 (moyenne : 30)	Expansion exceptionnelle vers une prémutation			
Intermédiaire	Entre 45 et 54	Expansion rare vers une prémutation, jamais vers une mutation	Père (si fœtus féminin) ou mère		

<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td>Prémutation</td><td>Entre 55 et 200
sans méthylation</td><td>Expansion systématique vers une prémutation plus grande ou une mutation</td><td>Père (si fœtus féminin) ou mère</td><td>Risque de FXTAS (<20% à 60 ans, 75% à 80 ans)</td><td>Risque de Ménopause prématurée (20%)</td></tr>
<tr><td>Mutation</td><td>> 200 avec méthylation</td><td>Expansion variable (pas de retour à la prémutation)</td><td>Mère (prémutée ou mutée)</td><td>Déficience mentale (100%)</td><td>Déficience mentale (50%)</td></tr>
<tr><td rowspan="8">Diagnostic</td><td rowspan="3">Syndrome de l'X fragile</td><td colspan="5">= Seulement en cas de mutation complète du gène FMR1 : tableau très variable</td></tr>
<tr><td>Chez le garçon</td><td colspan="4"><u>Triade</u> : Déficit intellectuel + Dysmorphie faciale + Macro-orchidie
- Retard de développement psychomoteur
- Déficit intellectuel modérée (QI entre 40 et 50) avec troubles des apprentissages (surtout du langage)
- Troubles du comportement : colère, hyperactivité, troubles autistiques (30%)
- Dysmorphie faciale : visage allongé, grandes oreilles décollées, macrocéphalie, front allongé, menton long et marqué
- Après la puberté : - Macro-orchidie
- Dysmorphie faciale plus marquée
- Troubles de la relation : timidité, éviction du regard
- Autres : épilepsie, hyperlaxité ligamentaire, prolapsus de la valve mitrale</td></tr>
<tr><td>Chez la fille</td><td colspan="4">= Signes identiques au garçon, moins fréquent et plus modérés
- Déficience mentale dans 50% des cas (d'expression plus modérée) par inactivation de l'X
- Intelligence normale dans 50% des cas</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Prémutation du gène FMR1</td><td colspan="5">= Risque de développement de troubles tardifs, à l'âge adulte :</td></tr>
<tr><td>Chez l'homme</td><td colspan="4">Troubles neurologiques = Fragile X Tremor Ataxia Syndrome (FXTAS) : 20% (50 - 60 ans), 75% (>80 ans)
- Tremblement d'intention et ataxie cérébelleuse de début tardif, progressif
- Autres atteintes neurologiques : troubles de la mémoire à court terme, altération des fonctions exécutives et cognitives, démence, syndrome de Parkinson, neuropathie périphérique, déficit moteur proximal des membres inférieurs, dysautonomie</td></tr>
<tr><td>Chez la femme</td><td colspan="4">- Syndrome d'insuffisance ovarienne = Premature Ovarian Failure (POF) = 20% (1% dans la population générale) : ménopause précoce < 40 ans (aménorrhée > 4 mois + FSH post-ménopausique)
- FXTAS : prévalence inconnue</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Etude génétique</td><td colspan="5">→ Toute suspicion clinique doit être confirmée par des examens génétiques
- Etude de l'arbre généalogique familial : essentiel</td></tr>
<tr><td>Génétique moléculaire</td><td colspan="4">- Evaluation du nombre de triplets CGG au sein du gène FMR1 par PCR
- Alternative (en cas de grande expansion de triplets, ne pouvant être étudiée par PCR) : statut de méthylation et expansion des triplets par Southern-Blot</td></tr>
<tr><td>Etude cytogénétique</td><td colspan="4">- Caryotype = méthode historique : mise en évidence d'une cassure de l'extrémité distale des bras longs du chromosome X au niveau du site fragile FRAXA
→ Systématique à la recherche d'autres causes de déficit intellectuel</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Conseil génétique</td><td colspan="6">= Détermination du risque de transmission à la descendance selon les données de l'arbre généalogique et les résultats de génétique moléculaire → conseil génétique systématique car risque élevé de récurrence
- Femme prémutée : probabilité de transmission de mutation complète selon le nombre de triplets CGG
- La mère d'un enfant atteint d'une mutation de l'X fragile est obligatoirement conductrice (aucune mutation de novo) : porteuse d'une prémutation ou d'une mutation complète
→ Une prémutation transmise sous forme de mutation complète lors d'une 1ère conception à un risque de quasiment 100% d'être à nouveau transmise sous forme de mutation complète lors des prochaines grossesses</td></tr>
<tr><td>Risque de transmission</td><td colspan="5">- Femme porteuse d'une mutation complète ou mère d'un enfant porteur d'une mutation complète : risque de transmission de 50% aux garçons et aux filles
- Homme porteur d'une prémutation : transmission de 100% aux filles et 0% aux garçons</td></tr>
</table>

Diagnostic anténatal	= Proposé aux mères conductrices ayant une prémutation ou une mutation complète identifiée - Possible **diagnostic de sexe fœtal sur sang maternel** à 10 SA (si le couple est demandeur de diagnostic prénatal seulement chez un fœtus de sexe masculin) - **Recherche de mutation** par **biologie moléculaire** sur **prélèvements de villosités choriales** ou **biopsie de trophoblaste** (vers 11-12 SA) ou sur **amniocentèse** (vers 15-16 SA) - **IMG** possible si le fœtus est atteint, quel que soit le sexe (sachant qu'une fille atteinte n'a que 50% de risque d'être symptomatique, avec une sévérité variable imprévisible) - Alternative : **diagnostic préimplantatoire** sur embryons obtenus par ICSI
Test génétique chez le mineur	→ La réalisation de tests génétiques chez le mineur suit quelques règles et principes : - Que si le test peut aboutir à des **mesures préventives ou curatives** - **Consentement éclairé écrit** des parents/tuteurs et explication sur le fait de possibles découvertes fortuites (d'autres anomalies) - **Information de la parentèle** : obligation d'information pour toute anomalie grave (risque de décès prématuré, handicap sévère, gravité particulière…) avec liste des personnes à informer dans la famille en ft de la maladie et de son mode de transmission (et de l'arbre généalogique) - Si asymptomatique : test génétique possible que devant des **atcdts familiaux** avérés ou très forte suspi

MUCOVISCIDOSE

Généralités	- Plus fréquente des **maladies autosomiques récessives** létales - Médiane de survie : **50 ans** - 1/4700 naissances avec actuellement 7200 patients suivis en France (dont 60% dans CRCM) - Proportion de sujets hétérozygotes porteurs sains : 1/34 - **Mutation du gène CFTR** (chromosome 7) → protéine transmembranaire intervenant dans la régulation du transport des ions chlore - 2000 mutations identifiées - la plus fréquente = **délétion F508del** - Dysfonction de la protéine CFTR → défaut de transport du chlore → augmentation de la réabsorption du sel et de l'eau → augmentation de la viscosité des sécrétions - Suivi multidisciplinaire dans les CRCM
Dépistage anténatal	Pas de dépistage anténatal généralisé Suspicion devant : - **Signes échographiques** : intestin hyperéchogène, dilatation digestive, non-visualisation de la vésicule biliaire, calcifications intestinales, atrésie du grêle, péritonite méconiale - **À l'occasion d'un conseil génétique** : si atcd de mucoviscidose chez un enfant du couple, si hétérozygotie chez l'un des deux parents, si apparentés proche avec un enfant atteint Conduite diagnostique : étude génétique des 2 parents, recherche mutation F508del et 30 autres mutations - Si les 2 sont hétérozygotes : risque ¼ d'atteinte → étude génétique moléculaire chez le fœtus - Si l'un des 2 est hétérozygote : risque que l'autre soit porteur d'une mutation rare et que le fœtus soit atteint → séquençage complet du gène chez l'autre parent
Diagnostic anténatal	Si mutations parentales identifiées : biopsie de trophoblaste dès 12 SA Si 1er enfant porteur de mucoviscidose + mutations non identifiées : dosages biologiques (enzymes intestinales, PAL, GGT, leucine aminopeptidase) : amniocentèse à 18 SA Conséquences : peut motiver une demande **d'IMG** (car pathologie d'une gravité particulière)
Dépistage néonatal	Dépistage néonatal généralisé en France depuis 2002 **Dosage de la trypsine immunoréactive (TIR**) (3% FN) → test de Guthrie à 72h de vie (consentement signé) → Si **dosage > 65 µg/L** → diagnostic moléculaire → Si mutation identifiée d'une ou des 2 allèles→ confirmation diagnostique par un **test de la sueur** (CRCM) → Si absence de mutation identifiée → contrôle dosage TIR **à J21** → si positif → test de la sueur Permet prise en charge précoce en cas de diagnostic – prise en charge uniquement symptomatique

Diagnostic clinique	**Manifestations respiratoires et infectieuses +++** : Initialement : dyspnée sifflante, encombrement bronchique persistant Bronchopathie chronique obstructive : - Toux chronique - Bronchorrhée permanente - Exacerbations muco-purulentes - Encombrement bronchique persistant - Aggravation du syndrome obstructif (↘VEMS) + Distension pulmonaire - Colonisations bactériennes chroniques ± infections pulmonaires : *H. influenzae, SAMS,* ***Pseudomonas aeruginosa*** (colonisation chronique = déclin plus rapide de la fonction respiratoire) → ECBC régulier - Hippocratisme digital Stade évolué : dilatation des bronches +/- hémoptysie, distension thoracique, emphysème avec destruction du parenchyme (pneumothorax), insuffisance respiratoire chronique, hypoxie nocturne puis diurne, hypercapnie, HTAP Autres : infections à mycobactéries atypiques, aspergillaires, bactéries multirésistantes (SARM) **Manifestations digestives** : déficit sécrétoire pancréatique exocrine → malabsorption des graisses, stéatose, fibrose + - Iléus méconial : **retard à émission du méconium, syndrome occlusif** - Ictère cholestatique rétentionnel - Insuffisance pancréatique exocrine (85% des nourrissons) = **stéatorrhée, retard pondéral puis statural**, dénutrition, carences vitaminiques A, D, E, K et oligoéléments - Atteinte hépatobiliaire = **stéatose hépatique**, cirrhose biliaire multifocale (5 à 15%), lithiases biliaires → Hypertension portale +/- Insuffisance hépatocellulaire - RGO, **invagination intestinale aiguë**, constipation, prolapsus rectal +/- subocclusions répétés par obstruction distale du grêle **Manifestations ORL** : sinusite maxillaire, polypose nasale **Manifestations endocriniennes** : insuffisance pancréatique endocrine → **diabète insulinodépendant** **Manifestations métaboliques** : déshydratation aiguë hyponatrémique **Manifestations ostéoarticulaires** : ostéopénie, ostéporose **Manifestations génitales** : retard pubertaire**, infertilité masculine** (atrésie bilatérale des canaux déférents), hypofertilité féminine Manifestations cardiaques : myocardiopathie non obstructive
Bilan clinique et paraclinique	Confirmation diagnostique : **Test de la sueur** → pathologique si **> 60 mmol/L** ; diagnostic après 2 examens positifs Si *valeurs intermédiaires (30 – 59 mmol/L)* : répéter le test + étude génétique complète + mesures électrophysiologiques **Etude génétique** et biologie moléculaire = complément **nécessaire** du test de la sueur → déterminer génotype (d'autant plus nécessaire de nos jours avec les nouveaux **traitements modulateurs du CFTR**) Bilan du retentissement : **Clinique :** - Atcd personnels et familiaux - Signes fonctionnels (toux, dyspnée, diarrhée, etc.) - Qualité de vie et vécu de la maladie - Evaluer état général, nutritionnel (**courbes de croissance staturopondérale**) - Evaluer état respiratoire et digestif : FR, SaO2, auscultation pulmonaire, hippocratisme digital, hépatomégalie et prolapsus rectal **Paraclinique :** - Retentissement pulmonaire et ORL : GdS, **radio thorax et TDM pulmonaire, EFR** - Colonisation infectieuse **: ECBC**, sérologie antipyocyanique, examen mycologique expectorations, sérologie aspergillaire - Retentissement digestif et nutritionnel : NFS, EPS, albumine, TP, transaminases, **écho hépatopancréatique**, glycémie et HGPO, élastase pancréatique fécale, stéatorrhée, vitamines A/D/E - Age osseux, ECG, écho cardiaque - Imagerie pulmonaire → syndrome bronchique, dilatations des bronches, atélectasies, opacités nodulaires, impactions mucoïdes, adénopathies médiastinales - EFR → syndrome obstructif puis associé à un syndrome restrictif - ECBC → tous les 3 mois, avant toute antibiothérapie si exacerbation

Prise en charge	PEC multidisciplinaire, centre spécialisé CRCM Prise en charge respiratoire : - **Kiné, beta mimétiques inhalés, aérosols mucolytiques (rhDNase**, **SSH**) oxygénothérapie longue durée (insuffisance respiratoire chronique), VNI (hypercapnie chronique), transplantation (insuffisance respiratoire chronique sévère) - **Respect des règles d'hygiène** (environnement respiratoire sain : hygiène domestique, éviction tabac, etc.) - Activité physique adaptée - Thérapeutiques agissant sur la protéine CFTR (cible protéine mutée F508del): ex : ivacaftor → normalise test de la sueur, améliore VEMS… Pas encore assez de recul pour l'affirmer mais **très prometteurs** Prise en charge infectieuse : - **Antibiothérapie adaptée** aux colonisations bactériennes et infections pulmonaires : per os/IV et inhalée - Augmentin en cas de SAMS, pristinamycine (Pyostacine) et rifampicine en cas de SARM - Primo-colonisation par PA : ceftazidime + tobramycine IV ± aérosol de colistine/tobramycine - Traitement entretien infection chronique à PA : ATB inhalés, aérosol de colistine ou tobramycine - **Vaccination** : calendrier vaccinal → grippe (tous les ans), pneumocoque (vaccination polyosidique non conjuguée 23-valente dès 2 ans en complément de la vaccination conjuguée), hépatite A, varicelle Prise en charge digestive : - **Opothérapie pancréatique** : Créon, acide ursodésoxycholique (ursolvan) (extraits pancréatiques gastroprotégés) - **Atteinte hépatobiliaire** : acide ursodésoxycholique Prise en charge nutritionnelle : - **Régime hypercalorique et normolipidique** - Nutrition entérale par gastrostomie si défaillance nutritionnelle - Supplémentation en vitamines liposolubles A D E K, minéraux (Na+) et oligoéléments (fer, sélénium, Mg2+) - Avant diversification alimentaire et en contexte d'hypersudation : ↗apport sodé Education thérapeutique : - Compréhension de la maladie - Connaissance et observance du traitement - Planification du suivi Soutien psychologique, associations, PAI, prise en charge à 100% Suivi : suivie régulier multidisciplinaire à vie, 1 fois tous les 3 mois - Examen clinique complet, radio thorax, ECBC, EFR